

## NAU NOM VE U MEDICINSKOG FAKULTETA UNIVERZITETA U BEOGRADU

Nau no ve e Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu je na svojoj sednici održanoj 14.07.2016. godine, broj 5940/6, odredilo komisiju za ocenu završene doktorske disertacije pod naslovom:

### **„Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“**

kandidata mr sci. med. dr Slavice Ostoji zaposlene u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi “. Mentor ove doktorske disertacije je Prof. dr Jasna Jan i , profesor na katedri neurologije Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu.

Za lanove komisije su imenovani:

1. Prof. Dr Jelena Drulovi , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, neuropsihijatar u Klinici za neurologiju Klini kog Centra Srbije u Beogradu
2. Prof. Dr Vedrana Mili Raši , redovni profesor Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu, neuropsihijatar u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu u Beogradu
3. Dr Sci med. Saša Radovanovi , Nau ni savetnik u Institutu za medicinska istraživanja u Beogradu

Na osnovu detaljne analize priložene doktorske disertacije, komisija za ocenu završene doktorske disertacije jednoglasno podnosi Nau nom ve u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu slede i

## IZVEŠTAJ

### **A. Prikaz sadržaja doktorske disertacije**

Doktorska disertacija mr sci. med. dr Slavice Ostoji **„Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“** napisana je na 139 strana i obuhvata sedam poglavlja: uvod, ciljevi istraživanja, materijal i metod istraživanja, rezultati, diskusija, zaklju ci i literatura.

Tekst disertacije je ilustriran sa 7 slika, jednom shemom, 1 grafikonom i 37 tabela. U poslednjem poglavlju navedeno je 258 referenci koje su korišćene pri izradi disertacije. Disertacija sadrži sažetak na srpskom i engleskom jeziku, biografiju kandidata, podatke o komisiji, spisak skraćena korišćena u tekstu i priloge sa korišćenim upitnicima i skalama za procenu neurološkog deficita ispitanika.

U **uvodu** je napisan istorijat multiple skleroze (MS), navedeni su epidemiološki podaci o incidenciji i prevalenciji bolesti kako u opštoj populaciji, tako i kod dece i adolescenata. Multipla skleroza se smatra retkom bolešću u kod pedijatrijskih bolesnika. Prikazana je etiologija multiple skleroze kao multifaktorijalne bolesti, sa dosadašnjim saznanjima o doprinosu pojedinih genetskih faktora i faktora iz spoljašnje sredine u njenom nastanku kod obolelih osoba. Pojašnjeni su imunopatogenetski mehanizmi u nastanku bolesti i eksperimentalni modeli, klinička slika i klinički oblici bolesti prema njenom toku. Istaknute su specifičnosti u osnovnim obeležjima kliničkog toka bolesti kod pedijatrijskih bolesnika u odnosu na odrasle bolesnike. Na koncizan način dati su osnovni dijagnostički kriterijumi za dijagnozu pedijatrijske MS prema najnovijim kriterijumima Kruppove i saradnika iz 2013. godine, kao i koje bolesti je neophodno razmatrati u diferencijalnoj dijagnozi obolelih. Posebno su razmatrane druge vrste demijelinacione bolesti centralnog nervnog sistema (CNS) kod dece i adolescenata, kao i neophodni kriterijumi za dijagnozu MS u prvom ataku bolesti. Detaljno je napisan terapijski pristup u lečenju obolelih u relapsima bolesti i o mogućnostima primene imunomodulatorne terapije koja modifikuje prirodni tok bolesti kod pedijatrijskih bolesnika. Prikazano je prisustvo osećanja hroničnog umora, simptoma depresije i anksioznosti i njihov uticaj na kvalitet života obolelih. Izneti su i podaci iz literature o uticaju osećanja umora, fizičke iscrpljenosti, gubitka energije na kognitivno funkcionisanje kod pedijatrijskih bolesnika sa dijagnozom MS. Takođe je prikazan detaljan osvrt na dosadašnja saznanja vezana za kvalitet života povezan sa zdravljem kod dece i adolescenata sa MS.

**Ciljevi rada** su precizno definisani i obuhvataju određivanje uestalosti i distribucije osnovnih demografskih i kliničkih parametara kod dece i adolescenata sa MS, utvrđivanje kognitivnog profila (globalno kognitivno funkcionisanje), procenu psihičkog statusa i osećanja hroničnog umora kod dece sa multiplom sklerozom, procenu kvaliteta života ispitanika. Takođe, utvrđena je međusobna povezanost kognitivnih funkcija, psihičkog statusa, umora i kvaliteta života bolesnika, kao i njihova korelacija sa kliničkim i demografskim karakteristikama bolesti.

U poglavlju **materijal i metod istraživanja** jasno je definisano vreme, mesto i tip istraživanja, kao i izbor ispitanika, a zatim je detaljno prikazana metodologija rada, metod prikupljanja i statističke obrade podataka. U ovom istraživanju korišćeni su sledeći izvori podataka: medicinska dokumentacija, neurološki pregled i upitnici. Iz medicinske dokumentacije izdvojeni su demografski podaci i podaci o kliničkim karakteristikama bolesti. Strukturisani upitnik je primenjen za prikupljanje demografskih podataka i kliničkih parametara, koji je razvijen za ovo istraživanje. Za procenu težine neurološkog deficita korišćena je *Proširena skala funkcionalne onesposobljenosti (engl. Kurtzke Expanded Disability Status Scale, EDSS)*. *Revidirana skala za merenje inteligencije dece – REVISK* je primenjena za procenu globalnog kognitivnog funkcionisanja. Revidirana skala za anksioznost i depresiju dece (Revised Children's Anxiety and Depression Scale - RCADS) je korišćena da bi se procenili anksiozni i depresivni simptomi. RCADS upitnik ima verziju za samoprocenu i procenu roditelja/staratelja. Umor je procenjivan upitnikom *Funkcionalna procena terapije hronične bolesti u pedijatriji – Umor (Pediatric - Functional Assessment of Chronic Illness Therapy-Fatigue - PedsFACIT-F)*. (217). PedsFACIT-F je upitnik za samoprocenu simptoma koji su povezani sa osećajem umora. Kvalitet života procenjivan je upitnikom KIDSCREEN-52 za procenu kvaliteta života kod dece i adolescenata, primenom verzija za decu i roditelje/staratelje deteta. Svi pacijenti su lično kontaktirani za potrebe ovog istraživanja. Nakon dobijanja saglasnosti i pristanka da učestvuju, setovi upitnika su dati ispitanicima. Posebno je postojao set upitnika za dete – samo-procena (koji je sadržao PedsFACIT-F, RCADS, KIDSCREEN-52 upitnik) i za roditelje/staratelje (tj. RCADS i KIDSCREEN -52 upitnik). Upitnici su prilagođeni za srpsko govorno područje.

Istraživanje je odobreno od strane Etičkog Komiteta Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu. Istraživanje je u potpunosti sprovedeno prema svim principima Helsinške deklaracije koji se odnose na etičnost u istraživanju (*The Code of Ethics of the World Medical Association - Declaration of Helsinki*). Za sve ispitanike koji su uključeni u istraživanje obezbeđena je pismena saglasnost.

U poglavlju **rezultati** su sistematično i detaljno dokumentovani svi dobijeni rezultati istraživanja, što je i prikazano u 28 tabela. Prvo su analizirani demografski podaci i kliničke karakteristike bolesti. Prikazan je neurološki deficit obolelih procenjen primenom EDSS skora, procena globalnog kognitivnog funkcionisanja ispitanika, a zatim rezultati primenjenih upitnika za procenu osećaja hroničnog umora, anksioznih i depresivnih simptoma i kvaliteta života. Analiziran je stepen slaganja podataka dobijenih od roditelja i dece. Sprovedeno je utvrđivanje povezanosti demografskih i kliničkih

karakteristika ispitanika, ose aja hroni nog umora, anksioznih i depresivnih simptoma sa pojedinim domenima kvaliteta života.

**Diskusija** je napisana pregledno i jasno, a rezultati su detaljno i kriti ki analizirani i upore ivani sa najnovijim saznanjima u ovoj oblasti, uz prikaz relevantnih podataka drugih istraživanja sa uporednim pregledom dobijenih rezultata doktorske disertacije.

Na osnovu rezultata istraživanja, u poglavlju **zaključci** su izloženi u skladu sa ciljevima istraživanja iz kojih se vidi da su ostvareni postavljeni ciljevi ispitivanja.

Poglavlje **literatura** sadrži 258 referenci, me u kojima su adekvatno zastupljene najnovije reference u ovoj oblasti.

## **B. Kratak opis postignutih rezultata**

Istraživanje je sprovedeno u periodu 1.02.2015. godine do 1.11.2015. godine kao studija preseka. Ispitanici u ovom istraživanju su bila deca i adolescenti koji imaju dijagnozu multiple skleroze (MS). Ispitanici su konsektivno uklju ivani u dve pedijatrijske ustanove, u Klinici za neurologiju i psihijatriju za decu i omladinu i u Institutu za zdravstvenu zaštitu majke i deteta Srbije „Dr Vukan upi “. U studiji su obra eni klini ki podaci za 26 bolesnika uzrasta od 14 do 18 godina, a upitnike o umoru, anksioznim i depresivnim poreme ajima (RCADS) i kvalitetu života popunio je 21 bolesnik i po jedan od roditelja svakog bolesnika. Ostalih 5 bolesnika nisu prihvatili u eš e u studiji.

U grupi od 26 adolescenta prose nog uzrasta 17,12 godina, najmla i ispitanik je imao 14, a najstariji 18 godina. Odnos ženskog prema muškom polu bio je 1,6:1. Prose an uzrast na po etku bolesti iznosio je 13,5 godina, a kretao se u opsegu od 8 do 17,5 godina. Dva bolesnika su bila sa po etkom bolesti u uzrastu do 10 godina, etiri bolesnika uzrasta od 10,1 do 12,9 godina i 20 bolesnika uzrasta od 13 do 18 godina. U prve dve grupe bolesnika ( 10 godina i 10,1-12,9 godina), odnos ženskog i muškog pola je bio podjednak (1:1). U grupi sa po etkom bolesti u periodu adolescencije taj odnos je bio 3:1.

Od po etka bolesti do momenta studije preseka, tj dužina trajanja bolesti ispitanika iznosila je u proseku 3,2 godine (<1 godine do 10 godina). Najve i vremenski razmak izme u prva dva ataka bolesti bio je kod dece uzrasta ispod 12 godina, od 3 do 5,8 godina. U ovoj grupi ispitanika protekao je najduži vremenski period do postavljanja dijagnoze MS. Prose na vrednost godišnjeg relapsnog indeksa u studiji je iznosila 2,2. Svi ispitanici u studiji

su imali relapsno-remitentni tok bolesti. Niko nije imao primarno-progresivni oblik MS, niti sekundarno-progresivnu formu bolesti.

Ishod bolesti je procenjivan primenom Kurtckeove Proširene skale funkcionalne onesposobljenosti (EDSS) u vreme sprovođenja studije preseka. Ispitanici su imali EDSS skor u rasponu od 0 do 3,5, sa prosečnom vrednošću u  $1,67 \pm 0,86$  i medijanom 1,5, što govori da su imali uredan klinički nalaz ili blagi neurološki deficit. U poređenju sa nacionalnim podacima za zdrave adolescente, skorovi procene fizičkog funkcionisanja su bili značajno niži kod adolescenata sa MS, prema podacima dobijenim kako od samih ispitanika, tako i od njihovih roditelja.

Rezultati ukazuju da je prosečna vrednost ukupnog IQ adolescenata sa MS bliža donjoj granici proseka. Od ukupnog broja 5 (26,3%) je imalo IQ u rasponu 80-89 nisko prosečno, dok niko od ispitanika nije imao IQ u nivou mentalne retardacije. Generalno gledano, prosečna vrednost verbalnog IQ je viša od prosečne vrednosti manipulativnog IQ.

Značajni anksiozni simptomi bili su prisutni kod 3 (14,3%), a depresivni kod 4 (19%) adolescenata. Prema podacima iz medicinske dokumentacije 4 (15,4%) ispitanika imali su bar jednu depresivnu epizodu u određenom periodu trajanja bolesti. Uzrast u kome su se javili prvi simptomi bolesti, vreme od prvih simptoma do postavljanja dijagnoze, dužina trajanja bolesti i EDSS skor bili su u značajnoj korelaciji sa skorom RCADS Anksioznost.

Uzrast na početku bolesti je bio u značajnoj korelaciji sa socijalnim domenima kvaliteta života i funkcionisanjem u školi. Stepenu neurološkog deficita je bio u negativnoj korelaciji sa domenima samo-procene, školskog funkcionisanja i socijalne prihvatljivosti. Umor je bio u signifikantnoj korelaciji sa fizičkim i psihološkim domenima kvaliteta života.

Ovo istraživanje je pokazalo da fizički domeni kvaliteta života adolescenata sa MS su u najvećoj meri ugroženi, dok su funkcionisanje i blagostanje u drugim domenima uglavnom očuvani. Stepenu težine bolesti, njeno trajanje i osećaj umora, sa povećanjem anksioznih i depresivnih simptoma, značajno negativno utiču na kvalitet života dece i adolescenata sa MS na našem podneblju.

### **C. Uporedna analiza rezultata kandidata sa rezultatima iz literature**

Rezultati disertacije mr sci. med. dr Slavice Ostojić su u diskusiji detaljno i kritički upoređivani sa podacima iz literature i ukazuju da stepenu fizičke onesposobljenosti, odnosno neurološkog deficita, dužina trajanja bolesti i osećaj umora, sa povećanjem anksioznih i depresivnih simptoma, značajno negativno utiču na kvalitet života

dece i adolescenata sa MS. Kvalitet života podrazumeva subjektivni doživljaj pojedinca svoje bolesti i njen uticaj na kvalitet njegovog svakodnevnog funkcionisanja u društvu. Nije dovoljno samo proceniti stepen fizi ke onesposobljenosti bolesnika zbog postojanja hroni ne bolesti, ve je merenje kvaliteta života veoma važno u potpunom sagledavanju i le enju bolesnika. Postoje brojne studije koje su ispitivale kvalitet života adultnih bolesnika sa MS kako u svetu tako i u Srbiji. Istraživanje kvaliteta života i psihosocijalnih aspekata multiple skleroze kod pedijatrijskih bolesnika je po prvi put sprovedeno u Srbiji u ovoj studiji.

Nasuprot istraživanjima kod odraslih bolesnika, u pedijatrijskoj populaciji obolelih sa MS sprovedeno je svega etiri studije.

MacAllister i saradnici su me u prvima ispitivali umor i kvalitet života kod 51 ispitanika sa MS uzrasta ispod 17 godina, koriste i upitnike PedsQL za prcenu umora (PedsQL Multidimensional Fatigue Scale za procenu umora) i kvaliteta života (PedsQL Quality of Life Scale). Paralelno su ispitivana deca i roditelji. Stepem umora i skor kvaliteta života su korelirani sa klini kim parametrima bolesti i sa zdravom kontrolom ispitanika. U pore enju sa zdravim ispitanicima, grupa dece i adolescenata sa MS je pokazala zna ajne probleme u pogledu umora, spavanja, kognicije, akademskih postignu a i fizi kog funkcionisanja. Tako e, probleme umora, spavanja i kognitivnih funkcija roditelji su prikazali u ve em stepenu nego što su to pokazala njihova deca. Interesantno je da umor prikazan od strane bolesnika nije bio u korelaciji sa stepenom neruloškog deficita, dok su roditelji prikazali da je umor bio u zna ajnom stepenu korelacije sa neurološkim deficitom. Prema tome, mogu e je da roditelji intrerpretiraju fizi ku onesposobljenost dece kao umor.

Naša studija je pokazala da što su izraženiji anksiozni i depresivni simptomi, to je i ose aj umora izraženiji, naro ito u slu aju zna ajnih depresivnih simptoma, što je u skladu sa podacima iz literature. U pore enju sa nacionalnim podacima za zdrave adolescente u Srbiji, skorovi procene fizi kog funkcionisanja su bili zna ajno niži kod adolescenata sa MS, prema podacima dobijenim kako od samih ispitanika, tako i od njihovih roditelja. Fizi ki domeni kvaliteta života su u najve oj meri ugroženi, dok su funkcionisanje i blagostanje u drugim domenima uglavnom o uvani. Umor je bio u signifikantnoj korelaciji sa fizi kim i psihološkim domenima kvaliteta života.

Nedavna ispitivanje kvaliteta života bazirano tako e na PedsQL u Italiji, pokazalo je viši kvalitet života kod pedijatrijskih bolesnika uzrasta ispod 18 godina u odnosu na bolesnike sa juvenilnim po etkom bolesti. U obe grupe ispitanika skor kvaliteta nije bio povezan sa kognitivnim deficitom, koji je postojao u razli itom stepenu kod 61% ispitanika.

Rezultati naše studije ukazuju da je prose na vrednost ukupnog IQ adolescenata sa MS bliža donjoj granici proseka. Generalno gledano, prose na vrednost verbalnog IQ (IQv) je viša od prose na vrednosti manipulativnog IQ (IQm). Ranije studije su ukazale da diskrepanca u IQ skorovima na štetu IQm veća kod dece sa neurološkim bolestima.

Spoznaja teškoća sa kojima se oboleli susreću u životu, razlike u percepciji bolesti između obolelih, porodice i medicinskog osoblja omogućavaju da se sagledaju osnovne teškoće ovih bolesnika, kako bi se poboljšao kvalitet života i pružila odgovarajuća psihosocijalna pomoć svakom pojedincu na adekvatan način, što je i bio cilj sprovedene studije kod pedijatrijskih bolesnika u Srbiji.

#### **D. Objavljeni rezultati koji čine deo disertacije**

O naučnom kvalitetu ove doktorske disertacije govori i rad u publikaciji u vrhunskom međunarodnom časopisu (kategorije M23):

1. Ostojic S, Stevanovic D, Jancic J. Quality of life and its correlates in adolescent multiple sclerosis. (rad je prihvaćen za publikovanje dana \_\_\_\_\_ u časopisu Multiple sclerosis and related disorders - impact faktor 1,16).

#### **E. Zaključak (obrazloženje naučnog doprinosa disertacije)**

Rezultati doktorske disertacije „Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze“ mr sci. med. dr Slavice Ostojić u potpunosti odgovaraju postavljenim ciljevima rada koji su u skladu sa savremenim trendovima istraživanja u oblasti demijelinacionih bolesti u pedijatriji i predstavljaju originalni naučni doprinos koji se pre svega odnosi na kognitivno funkcionisanje i kvalitet života dece i adolescenata obolelih od MS u našoj zemlji, kao i analizu njihove povezanosti sa demografskim i kliničkim karakteristikama bolesti. Korelacije pomenutih parametara su važne za procenu uticaja medikamentne terapije i mera rehabilitacije na prirodni tok bolesti, kao i u predikciji ishoda bolesti.

Ova doktorska disertacija je zasnovana na relevantnoj ideji i urađena prema svim principima naučnog istraživanja. Ciljevi su bili precizno definisani, naučni pristup je bio pažljivo izabran, a metodologija rada je bila savremena. Rezultati su originalni, prikazani su pregledno i sistematično, jasno diskutovani, a iz njih su izvedeni odgovarajući zaključci koji daju značajan doprinos naučnoj oblasti multiple skleroze kod dece i adolescenata.

O naukom doprinosu doktorske disertacije govori i rad koji je publikovan u vrhunskom međunarodnom časopisu u kojem je kandidat prvi autor.

Na osnovu svega navedenog, komisija jednoglasno zaključuje da po svom sadržaju i formi disertacija „**Istraživanje kognitivnog funkcionisanja i psihosocijalnih aspekata kod dece i adolescenata obolelih od multiple skleroze**“ ispunjava sve kriterijume dobro napisanog dokorskog rada i predlaže Naukom u Medicinskog fakulteta Univerziteta u Beogradu da prihvati doktorsku disertaciju mr sci. med. dr Slavice Ostojić i odobri njenu javnu odbranu radi sticanja akademske titule doktora medicinskih nauka.

U Beogradu, 30.07.2016. godine

**Članovi Komisije:**

**Mentor:**

---

Prof. dr Jelena Drulović  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu



---

Prof. dr Jasna Janić  
Medicinski fakultet  
Univerziteta u Beogradu

---

Prof. dr Vedrana Milić Rašić  
Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu

---

N.Sav. dr Saša Radovanović  
Institut za medicinska istraživanja u Beogradu